DIE HÄMOLYTISCHE AKTIVITÄT DER MILZ BEI HÄMOBLASTOSEN

Kurt Herzog

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546015_0083

Aus der
Abteilung für Hämatologie an der I. Medizinischen Klinik
der Universität
und
dem Institut für Hämatologie der GSF, Assoziation mit EURATOM,
München
(Leiter: Prof. Dr. W. Stich)

Die Hämolytische Aktivität Der Milz Bei Hämoblastosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kurt HERZOG
München 197o

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. Stich

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.1.1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK · 8 München 13 · Telefon 52 46 07

Inhaltsverzeichnis

A Einleitung und Fragestellung

B Material

Methode

1. Herstellung des Homogenates der Milz und der einzelnen Fraktionen

2. Erythrozytensuspension

3. Bestimmung der Totalhämolyse durch Saponin

4. Ultrazentrifugation

5. Herstellung von Extrakten der Milzhomogenate und Fraktionen

6. Versuchsanordnung

7. Messung

C Ergebnisse

1. Vergleich der normalen und pathologischen Milzhomogenate

2. Reproduzierbarkeit

3. Totalhämolyse

4. Ultrazentrifugation

5. Extrakt

6. HA anderer Organe

D Diskussion

E Kasuistik

F Zusammenfassung

G Literatur

H Lebenslauf

Einleitung und Fragestellung

Wiederholt wurden, vorwiegend bei akuten Myelosen und Myeloblastenschüben chronischer Myelosen, tägliche Transfusionen von Normalkonserven oder gewaschenen Erythrozytenkonserven durchgeführt, ohne einen Anstieg des Hb oder der Erythrozyten bei diesen Patienten zu beobachten.

Diese Patienten wiesen keine hämorrhagischen Diathesen, also keinen manifestierbaren Blutverlust, auf. Auch zeigten sie keine entdeckbaren serologischen Anhaltspunkte, die auf eine intravasale Hämolyse hindeuten könnten. Aus diesem Grund wurde die hämolytische Aktivität (HA) der Milz untersucht. Fraktionen von Milzhomogenaten wurden bei hämatologisch Normalen und hämolytischen Erkrankungen auf ihre HA geprüft (10). Dabei konnte festgestellt werden, daß die Fraktionen pathologischer Milzhomogenate eine höhere HA aufwiesen als die der normalen. Diese erhöhte Hämolyse bei Hämoblastosen wurde auch von anderen Autoren festgestellt mittels der Bestimmung der Lebensdauer der Erythrozyten, durch die Ashby-Methode wie auch durch Cr^{51} markierte sowohl eigene wie auch fremde kompatible Erythrozyten von gesunden Spendern (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18).

Ziel dieser Arbeit ist, der Aufklärung dieses "Hämolytischen Systems (HS)" in den Milzhomogenaten und ihren Fraktionen näher zu kommen.

Deshalb bedarf es der Klärung folgender Fragen:

1. Wie verhalten sich die hämolytischen Aktivitäten normaler und pathologischer Milzhomogenate zueinander?
2. Sind die erhaltenen Kurven der HA reproduzierbar, wenn
   a) Doppelansätze hergestellt werden und die Hämolysekontrolle am gleichen Tag erfolgt
   und b) Homogenate der gleichen Milz oder neue Homogenate von dieser an zwei aufeinanderfolgenden Tagen inkubiert und auf Hämolyse überprüft werden.
3. Wird die Totalhämolyse eines Erythrozytenansatzes, bestimmt durch Zusatz von Saponin, von den Homogenatansätzen
   a) mit normaler Erythrozytenzahl
   b) mit doppelter Erythrozytenzahl
   erreicht oder nicht?
4. a) Welche Unterschiede in der HA bestehen im Sediment und im Überstand bei einer Ultrazentrifugierung bei 1oo ooo g über 3o Min.?
   b) Welche Veränderungen ergeben sich bei wiederholter Ultrazentrifugierung unter denselben Bedingungen?
5. Zeigen die Extrakte normaler und pathologischer Milzhomogenate und ihrer Fraktionen auch eine HA, und wie verhalten sich diese beiden HA zueinander?
6. Sind andere Organe, z.B. Herz, Leber, Niere, Lunge, und Gewebe, z.B. Muskel- und Fettgewebe, auch hämolytisch aktiv?

Material

Als Untersuchungsmaterial dienten uns Milzen von Leichen, die höchstens 24 Stunden nach dem Tod seziert wurden. Die Milzscheiben wurden sofort nach der Sektion bei - 18° C eingefroren und auch bis zur Bearbeitung bei dieser Temperatur gelagert.

Bei den pathologischen Milzen handelt es sich um folgende Fälle:

4 Patienten mit akuter Myelose
5 Patienten mit chronischer Myelose
3 Patienten mit ak. Lymphadenose
2 Patienten mit Lymphogranulomatose
1 Patient mit Lymphosarkom
1 Patient mit Lymphoreticulosarkom
1 Patient mit Histiocyt. Reticulose
1 Patient mit Kryoglobulinämie, Purpura Schönlein-Henoch

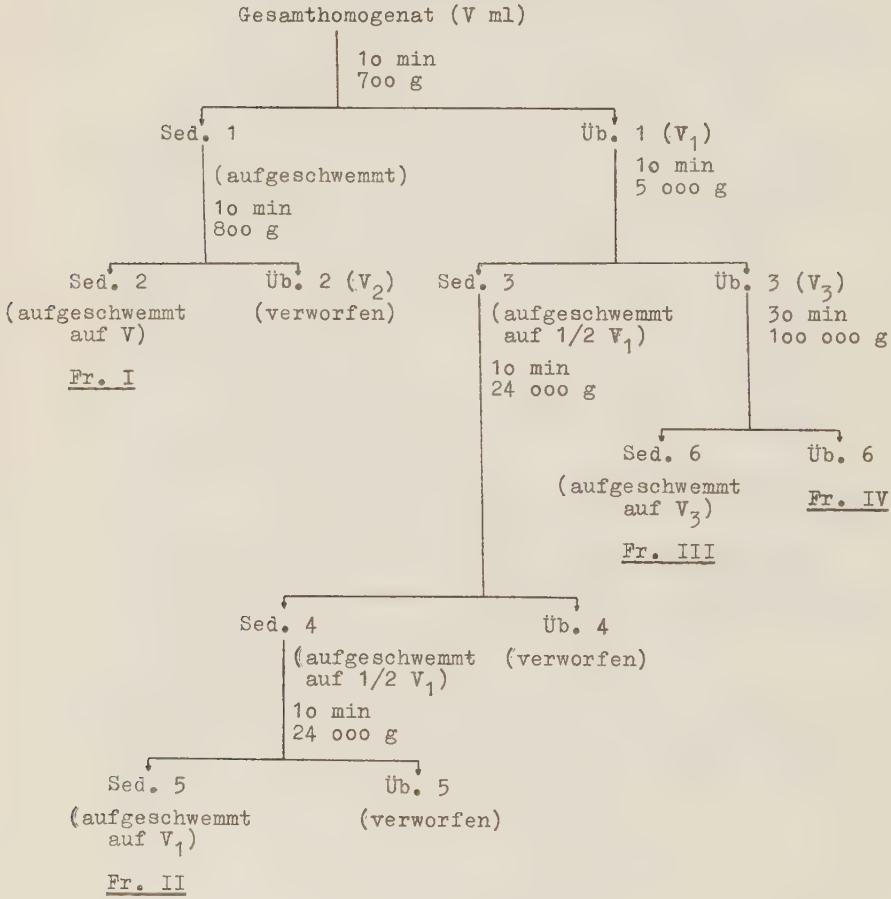
Verglichen wurden diese pathologischen Milzen mit den Milzen von 24 hämatologisch gesunden Personen.

Außerdem wurden bei 3 pathologischen und 5 normalen Fällen auch folgende Organe auf ihre HA geprüft: Herz
Leber
Lunge
Niere
und ferner
Muskel-und Fettgewebe.

Methode

1. Schema: Die Herstellung des Homogenats erfolgt leicht modifiziert nach Angaben von (1) , die Fraktionierung durch Zentrifugation.

V = Feuchtgewicht des Milzgewebes:
1 g Milzgewebe : 9 ml o,25 M Saccharoselösung



Nach (1) sind in den einzelnen Fraktionen folgende Bestandteile enthalten:

Fraktion I : Zellkerne und unzerstörte Zellen

Fraktion II : Mitochondrien

Fraktion III : Mikrosomen

Fraktion IV : Keine Zellorganellen, lösliche Substanzen

Die Herstellung des Homogenates, seiner Fraktionen und der dazugehörigen Extrakte erfolgt einen Tag vor der Inkubation. Bis dahin werden die Reagenzien in verschlossenen Gefäßen im Kühlschrank bei 4° C aufbewahrt. Um Bakterienwachstum zu verhindern, werden den Reagenzien 4o ooo IE/ ml Penicillin G hinzugefügt.

Erythrozytensuspension:

Das Blut für die Inkubation stammt als Heparinblut von Personen der Blutgruppe O Rh +. Die Erythrozyten werden 5 mal in Ringerlösung gewaschen und jedesmal anschließend 8 Min. bei 4oo g zentrifugiert. Die gewaschenen Erythrozyten werden dann mit Ringerlösung auf einen Hämatokrit von 5o eingestellt. Im Durchschnitt zeigten die Erythrozytensuspensionen folgende Werte:

Hb: 16,2 g%; Ery: 5,0 Mill.; Hb_E: 32,3 γγ;

Bestimmung der maximalen Hämolyse durch Saponin:

Saponin-Trockensubstanz wird einem Erythrozytenansatz hinzugefügt und 9 Stunden bei 37° C inkubiert. An der entstehenden Totalhämolyse können wir erkennen, ob die Menge an Erythrozyten für eine starke HA ausreicht.

Ultrazentrifugation

Durch Ultrazentrifugieren des Milzhomogenates bei loo ooo g über 3o Min. entstehen ein Sediment und ein Überstand. Das auf die Ausgangsmenge aufgeschwemmte Sediment bezeichnen wir als Fraktion III, den Überstand als Fraktion IV. Fraktion III wird wiederholt ultrazentrifugiert bei loo ooo g über 3o Min.. Die nun erhaltenen Sedimente und Überstände werden auf HA geprüft.

2. Extraktionsmethode:

Um das Eiweiß der einzelnen Fraktionen zu fällen, wird ein Gemisch von Chloroform/Methanol 2:1 (V/V) verwendet. Ein 25 ml Meßkolben wird mit 15 ml Chloroform/Methanol gefüllt und 1 ml Homogenat (Fraktion) unter leichtem Schwenken hinzugegeben. Dieses Gemisch wird nun im Wasserbad bei 56° C kurz erhitzt, anschließend abgekühlt und mit Chloroform/Methanol auf 25 ml aufgefüllt. Dieses Chloroform/Methanol/Homogenat - Gemisch wird nun durch einen Hartfilter "Schleicher und Schüll Nr 595" filtriert.Das Filtrat wird daraufhin im Vakuumapparat "Rotavapor - R" bei einer Wassertemperatur von 4o° C verdampft. Nach sorgfältiger Abdampfungdes Chloroform/Methanol und vor allem auch der wässrigen Phase, die von 0,25 M Saccharoselösung im ursprünglichen Homogenat gebildet wird, verbleibt ein fettartiger Rückstand. Dieser Extrakt wird schließlich noch mit 0,25 M Saccharoselösung auf die Ausgangsmenge von 1 ml gebracht und im Schüttelapparat 5 min. kräftig geschwenkt. Am nächsten Tag wird diese Emulsion inkubiert.

3. Versuchsanordnung

Folgende Ansätze werden für die Messung vorbereitet:

	Fr I - IV E I - IV Homogenat Homogenat-extrakt	o,25 M Sa-lös.	Ery-suspen-sion	Ringer-lösung
Volumen (ml)	o,5	o,5	o,4	o,1
Hauptansatz	x	x	x	
Leeransatz	x	x		x
Eryansatz		xx	x	

Diese Meßproben werden 9 Std. im Wasserbad bei 37° C inkubiert.

4. Messung

Die Messung der HA der einzelnen Proben findet jeweils nach 1, 3, 6 und 9 Stunden statt und geht folgendermaßen vor sich:

1. pH - Messung mit der " Radiometer-Einstabelektrode "
2. Zentrifugieren der Meßproben 5 min bei 3oo g
3. Pipettieren von o,4 ml des Überstandes der einzelnen Meßproben in jeweils 5 ml Cyanid-Transformationslösung
4. Messung des Cyanid- Hb im Spektralphotometer " Eppendorf " bei einer Wellenlänge von 546 mμ gegen die unverdünnte Cyanid-Transformationslösung (16)
   Die Konzentration des freigewordenen Hb ergibt sich aus der Differenz der Extinktionswerte von Hauptansatz minus der des Leeransatzes und des Erythrozytenansatzes.

   Definition der HA:

   Freigesetztes Hb als Extinktionszunahme/Zeit (E/Std.)

Ergebnisse

1. Vergleich der normalen und pathologischen Milzhomogenate

Wie die Abblidung I zeigt, weisen pathologische Milzhomogenate eine weitaus schnellere und stärkere HA auf als Normalfälle. Es kam in den ersten drei Stunden zu einem starken Anstieg der HA, anschließend nahm diese bis zur 9. Stunde ab, und damit verminderte sich auch die Steilheit des Kurvenverlaufs. Wir bezeichneten diese Abflachung der Kurve als Plateaubildung. Bei den Normalfällen dagegen wurde erst von der 3. bzw. 6. Stunde ab bis zur 9. Stunde stärker vermehrt Hämoglobin freigesetzt. Den Stärkegrad der HA pathologischer Fälle erreichte diese HA allerdings selten, es sei denn, es handelte sich um Stauungsmilzen, z.B. bei einer Leberzirrhose, die manchmal ähnlich hämolytisch aktiv waren. Die gesteigerte HA pathologischer Fälle beruht wahrscheinlich auf einer veränderten Reaktionslage der Milzzellen. Es ist nämlich bekannt, daß es bei Hämoblastosen meist zu einer Konzentration von Erythrozyten in der roten Milzpulpa und damit zu vermehrtem Abbau in der Milz kommt. Um erythrozytäre Ursachen auszuschließen, wurden bei allen Versuchen normale Erythrozyten verwendet.

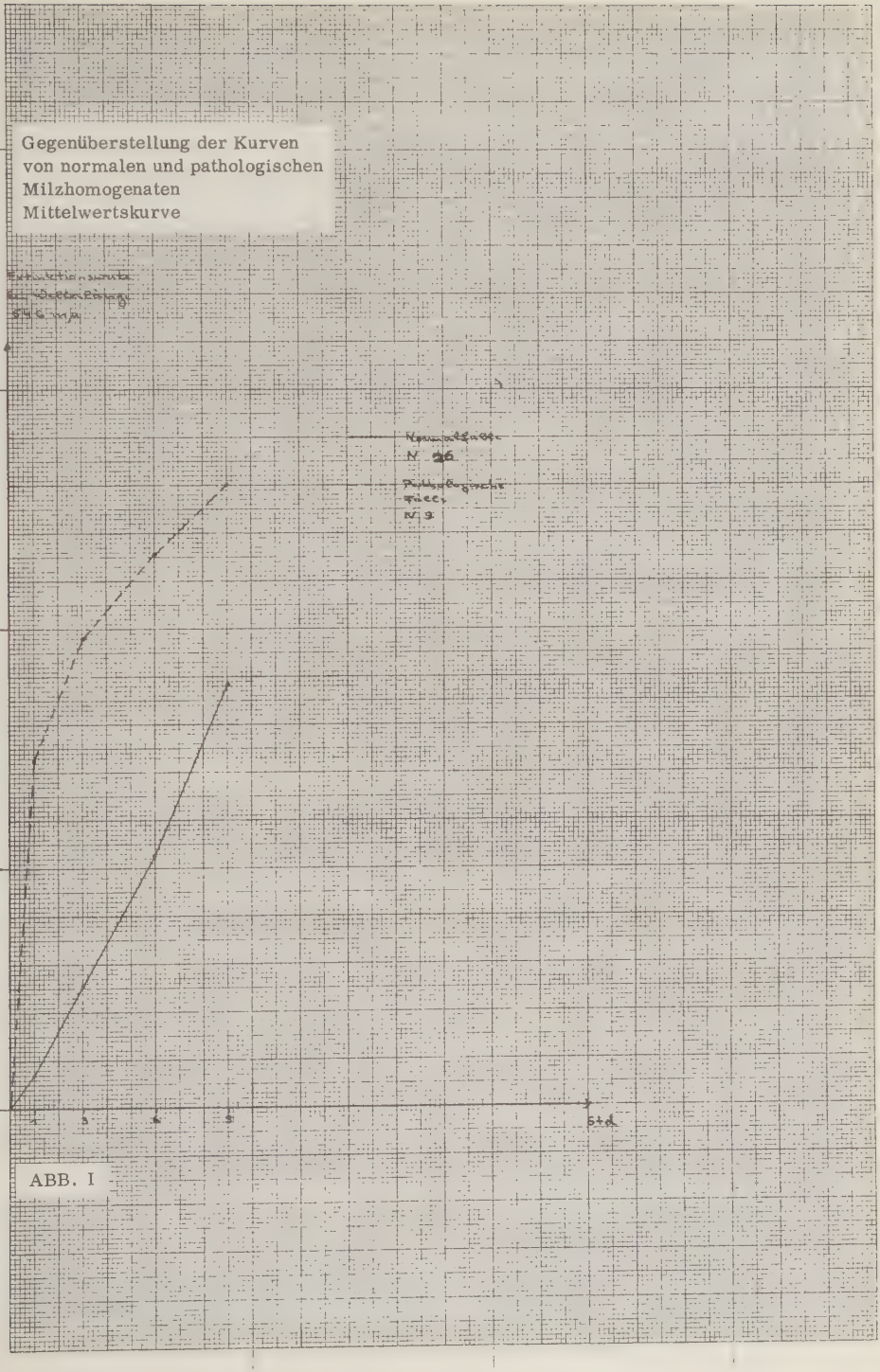

Gegenüberstellung der Kurven
von normalen und pathologischen
Milzhomogenaten
Mittelwertskurve
1500
1000
500
0
5+d

ABB. I

2. Reproduzierbarkeit

Um zu überprüfen, ob die erhaltenen Kurven der normalen und pathologischen Milzhomogenate reproduzierbar waren,

a) stellten wir Doppelansätze her und nahmen die Hämolysekontrolle am gleichen Tag vor

b) inkubierten wir Homogenate der gleichen Milz oder neue Homogenate von dieser an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit jeweiliger Hämolysemessung.

Wie auf Abbildung II und III ersichtlich ist, ließ sich der Kurvenverlauf der HA hinreichend genau wieder herstellen.

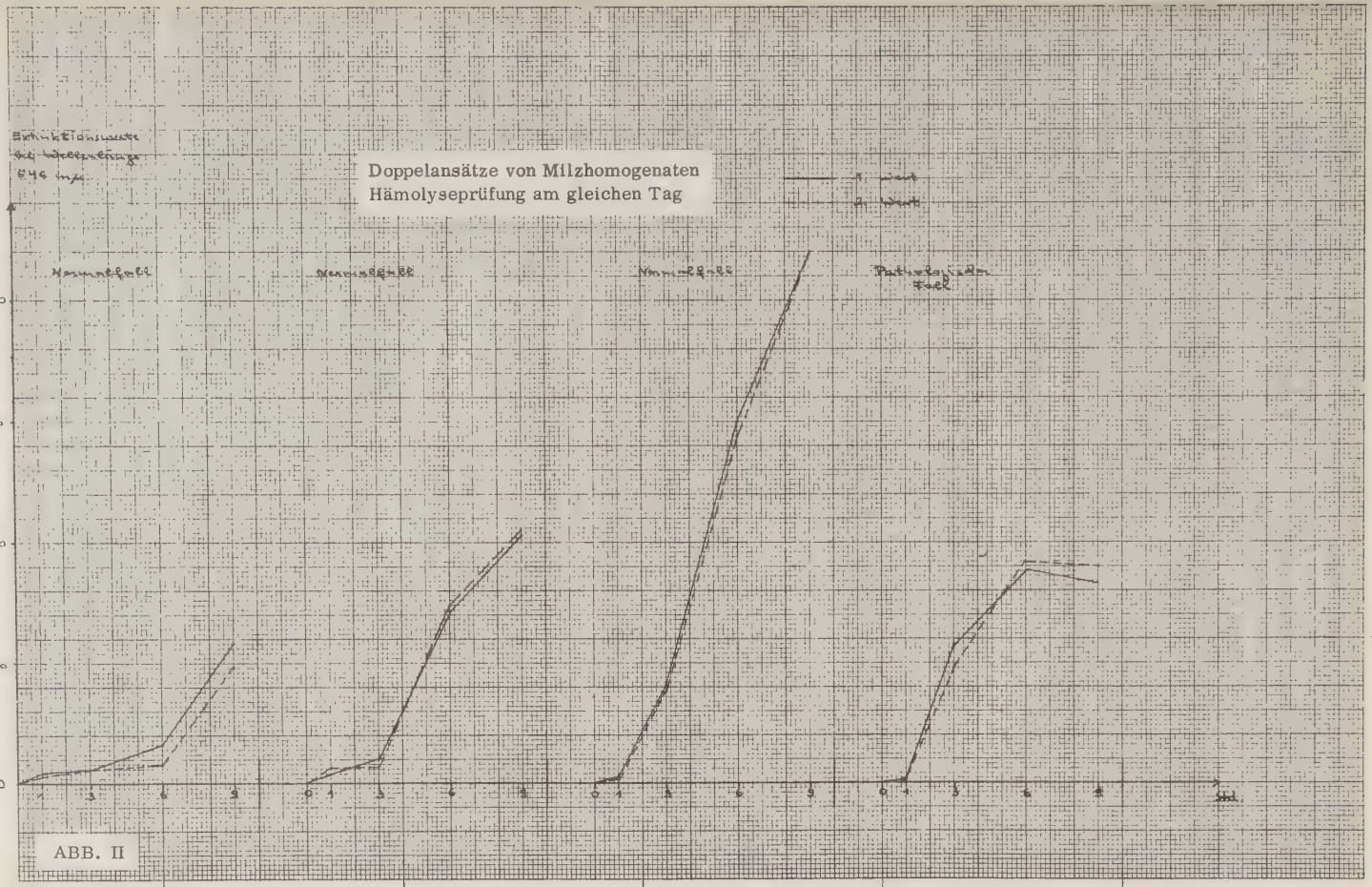

Doppelansätze von Milzhomogenaten
Hämolyseprüfung am gleichen Tag
1. Versuch
2. Versuch
Normalkaninchen
Normalkaninchen
Normalkaninchen
Pathologisches Tier
1000
500
0
Std.

ABB. II

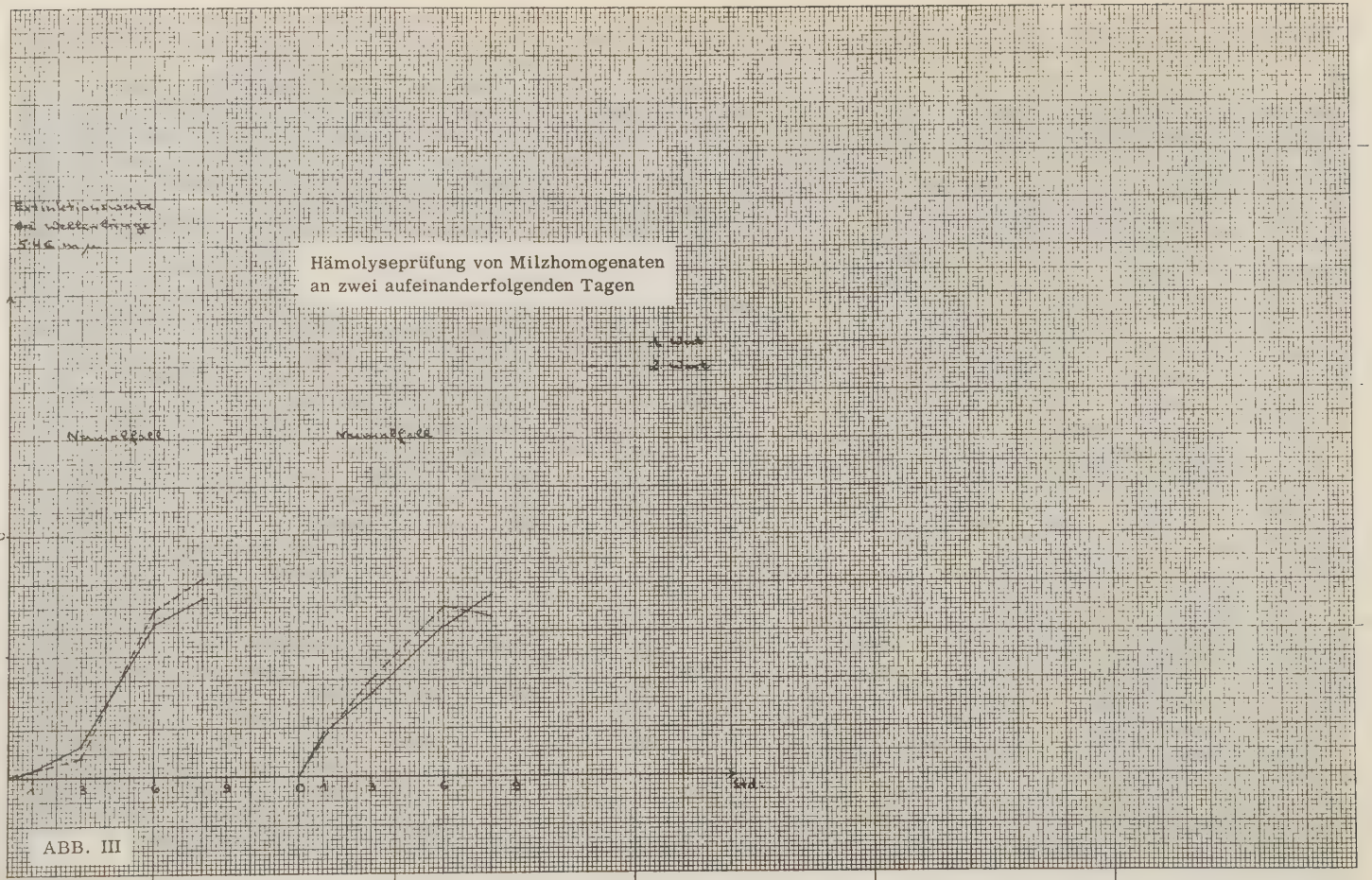

Hämolyseprüfung von Milzhomogenaten
an zwei aufeinanderfolgenden Tagen
1. Tag
2. Tag
Normalfall
Normalfall
1000
100
0
1
3
6
8
0
1
3
6
8
Tage

ABB. III

3. Totalhämolyse

Um festzustellen, ob die Plateaubildung pathologischer Milzhomogenate auf eine Erschöpfung der Erythrozyten zurückzuführen wäre, haben wir Versuche gemacht

a) mit Verdoppelung der Erythrozytenzahl und

b) mit Bestimmung der Totalhämolyse durch Zusatz von Saponin in einem Erythrozytenansatz.

Bei den Homogenatansätzen mit normaler und doppelter Erythrozytenzahl ergab sich, daß die Totalhämolyse in keinem Fall erreicht wurde (Abb. IV).

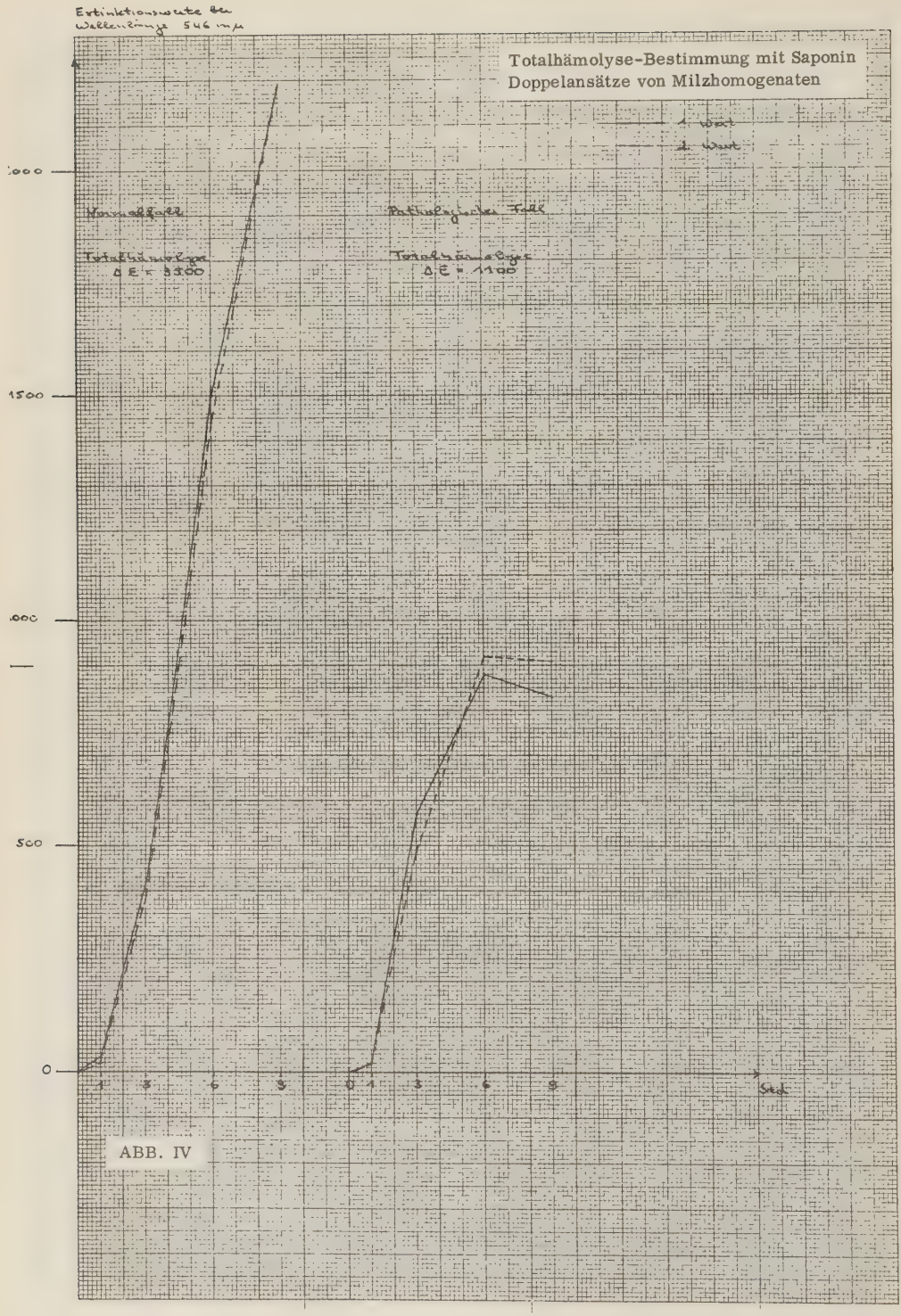
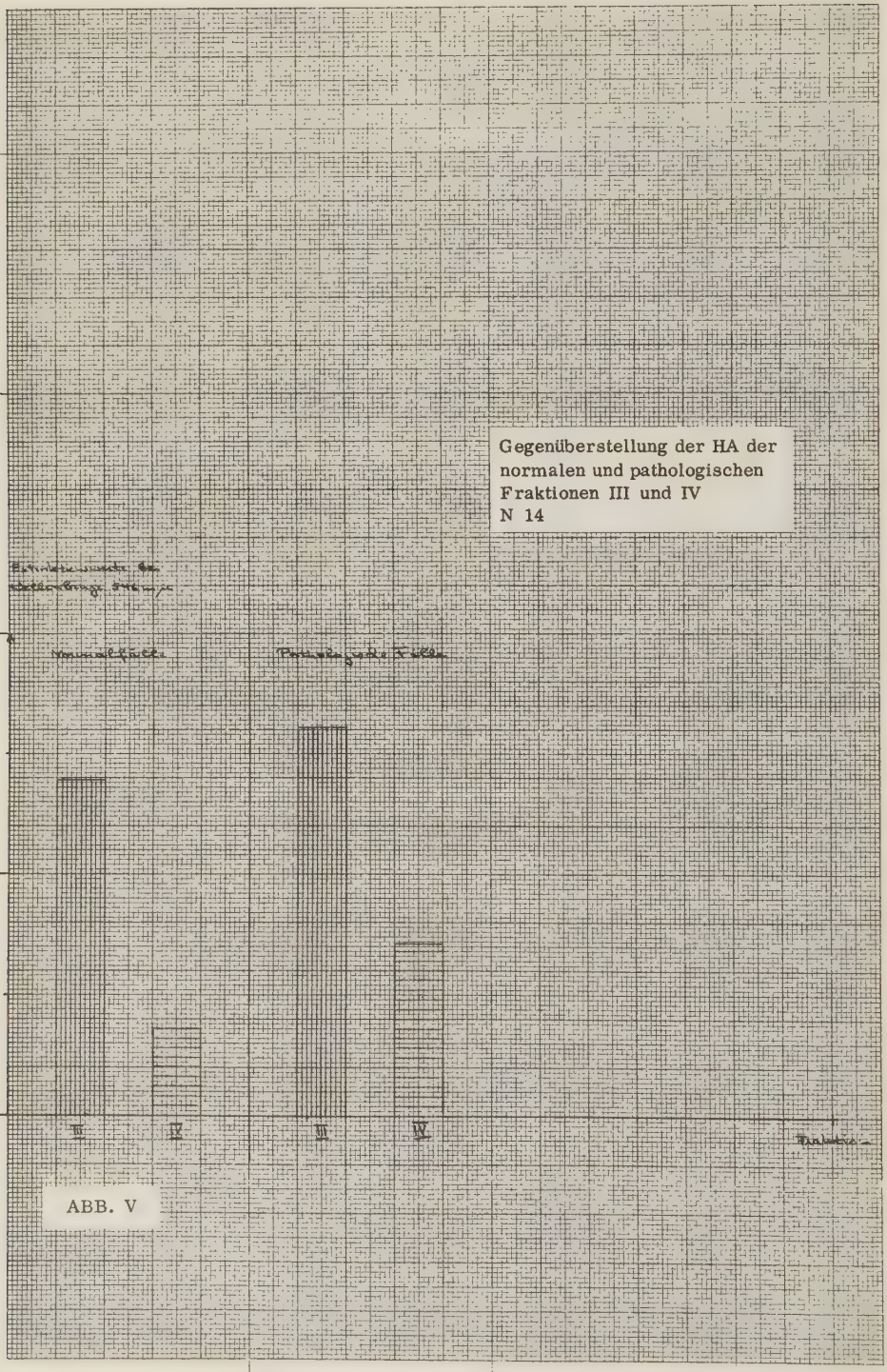

Totalhämolyse-Bestimmung mit Saponin
Doppelansätze von Milzhomogenaten
1. Wert
2. Wert
Normalfall
Totalhämolyse
ΔE = 3300
Pathologischer Fall
Totalhämolyse
ΔE = 1100
1500
500
0
1
3
6
9
0
1
3
6
9
Sek.

ABB. IV

4. Ultrazentrifugierung

Nach Ultrazentrifugierung des Milzhomogenates bei loo ooo g über 3o Min. wiesen das Sediment und der Überstand eine HA auf, so daß es scheint, daß die HA auf strukturgebundenen und wasserlöslichen Faktoren beruht. Das aufgeschwemmte Sediment bezeichneten wir als Fraktion III, den Überstand als Fraktion IV. Dabei ergab sich, daß bei normalen und pathologischen Fällen die jeweilige Fraktion III eine stärkere HA besitzt als die Fraktion IV (Abb. V).

Nach nochmaliger Ultrazentrifugierung der Fraktion III bei loo ooo g über 3o Min. sank die HA im entsprechenden Sediment und Überstand stark ab (Abb. VI). Es ist deshalb anzunehmen, daß die hämolytischen Faktoren aus strukturgebundenen und nicht-gebundenen bestehen, die sich eventuell potenzieren.



Gegenüberstellung der HA der normalen und pathologischen Fraktionen III und IV
N 14

ABB. V

Nochmalige Ultrazentrifugierung bei 100 000 g über 30 min. der Fraktion III
Extinktionswerte der 9. Stunde, angegeben in Prozenten der Fraktion
Normalfälle N = 3

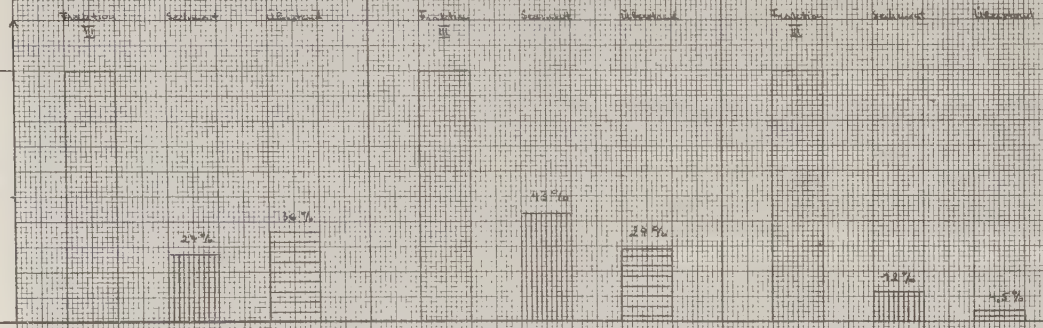


ABB. VI

5. Herstellung von Extrakten mit Chloroform/Methanol

Die Extrakte von Hämoblastosen zeigten in der 9. Stunde eine signifikant stärkere HA ($p < 0,02$) als die der Normalfälle. Möglicherweise enthalten die Milzhomogenate von pathologischen Milzen hämolytische Faktoren mit anderen chemischen Eigenschaften, vor allem besserer Wasserlöslichkeit, oder sie besitzen gleichzeitig Inhibitoren, die nicht mitextrahiert werden können. Auf Grund der stärkeren und schnelleren Hämolyse scheint die erstere Annahme die wahrscheinlichere zu sein.

6. Hämolyseprüfung anderer Organe

Bei unseren Untersuchungen fand sich auch in anderen Organen, wie z.B. in Herz, Leber, Niere und Lunge, ferner auch im Muskel- und Fettgewebe, eine HA (Abb. VII). Die größte HA entfalteten dabei die Organe Leber und Niere, während die Lunge im Vergleich dazu eine geringe HA zeigte. In wieweit aber diese HA eine Rolle spielt, wäre zu diskutieren.

Hämolytische Aktivität anderer Organe

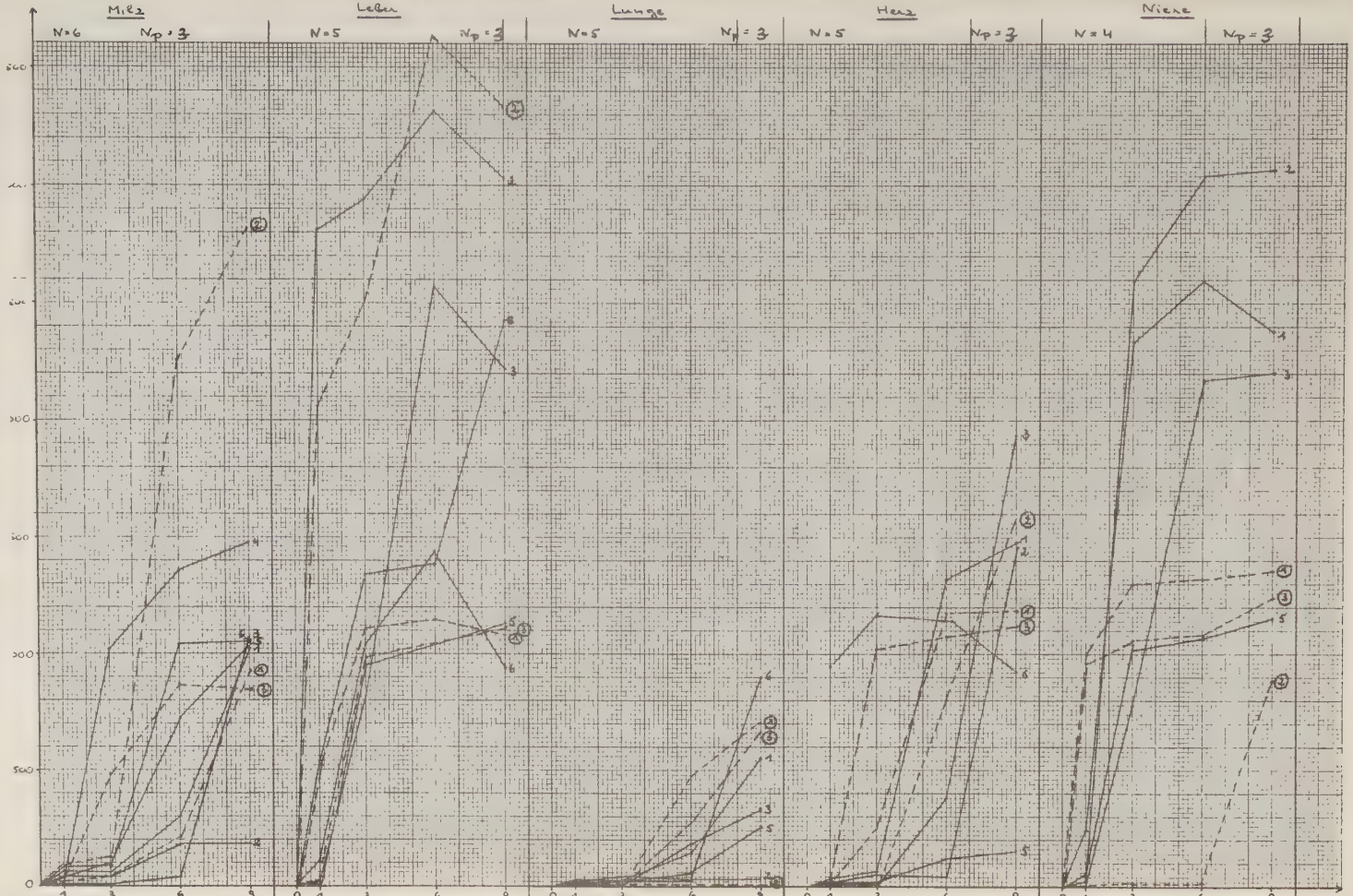


ABB. VII

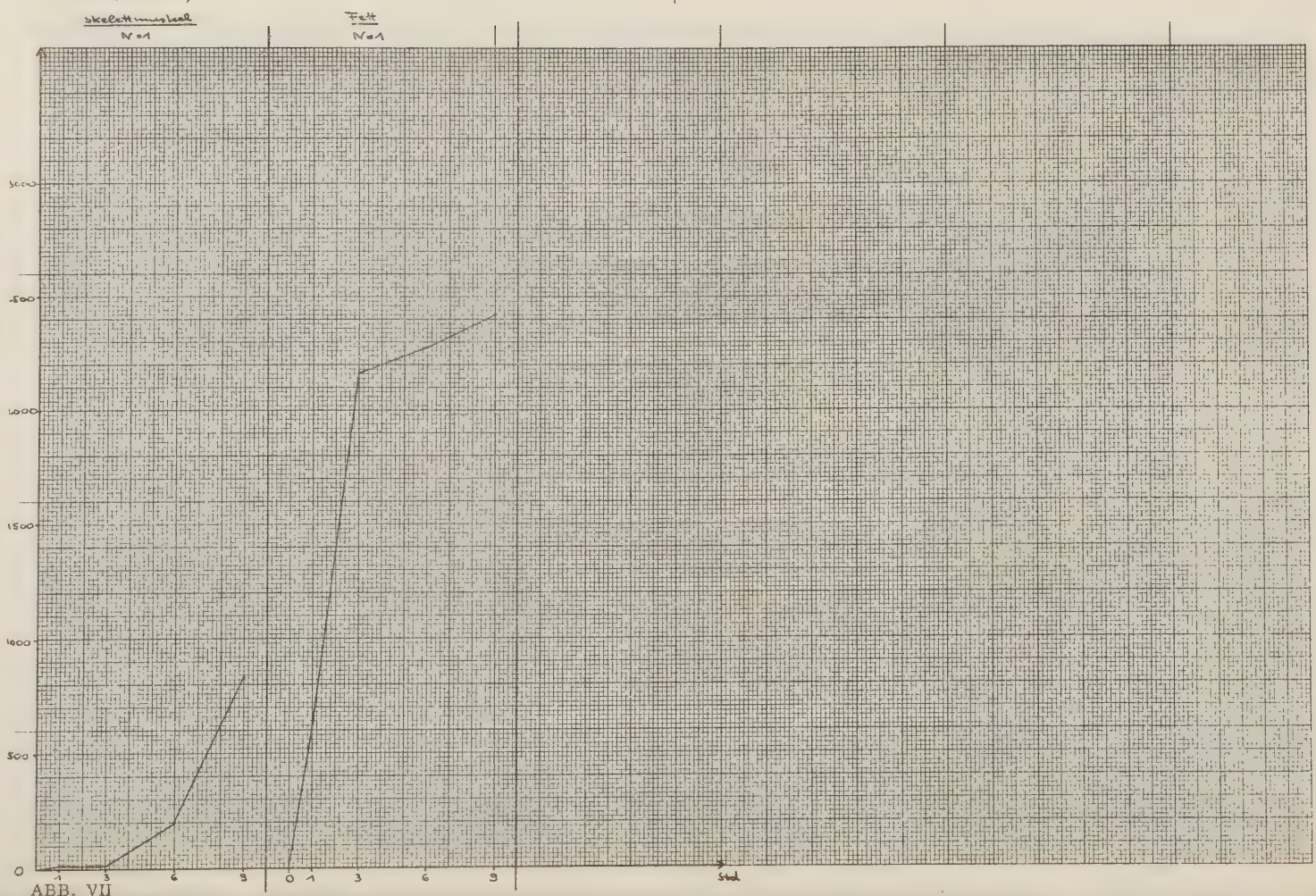

Extinktionswerte von
Wellenlänge 546 mμ
Skelettmuskel
N=1
Fett
N=1
2000
1500
1000
500
0
1
3
6
9
0
1
3
6
9
Std

ABB. VII

Diskussion

Die Ergebnisse von 26 normalen und 9 pathologischen Milzhomogenaten zeigten, daß die pathologischen Homogenate eine schnellere und stärkere HA gegenüber kompatiblen Erythrozyten aufweisen als die normalen.

Der Verlauf der Hämolyse ließ sich durch Doppelansätze hinreichend genau reproduzieren. Die Kontrollen wurden sowohl am selben wie auch am darauffolgenden Tag durchgeführt.

Wie die Mittelwertkurve erkennen läßt, zeigt der Verlauf nach der 1.Stunde im Vergleich zu dem bis zur 1.Stunde eine allmähliche Abflachung. Diese wird mit zunehmender Zeit etwas stärker. Möglicherweise beruht diese Phänomenfolge auf der Verminderung der übriggebliebenen und noch hämolysefähigen Erythrozyten. Aus diesem Grund haben wir mit Saponin die Totalhämolyse bestimmt. Diese wurde von keinem Milzhomogenat erreicht. Deshalb folgern wir, daß die Plateaubildung mit Wahrscheinlichkeit eher auf einer Erschöpfung des Hämolysekomplexes der Milzhomogenate beruht.

Wir konnten nachweisen, daß die hämolytische Aktivität nicht nur an Strukturen gebunden, sondern auch auf wasserlösliche Faktoren zurückzuführen ist, so z.B. bei der Fraktion IV, die durch Zentrifugieren bei 100 000 g über 30 Min. gewonnen wurde. Es scheint deshalb, daß die HA sowohl auf gelöste Faktoren wie auch auf strukturgebundenen beruht. Das konnten wir durch eine nochmalige Aufschwemmung des Sediments der Fraktion III und wiederholtes Zentrifugieren bei 100 000 g über 30 Min. zeigen.

Dabei stellte sich heraus, daß im flüssigen Überstand und im Sediment nur mehr ein geringer Prozentsatz hämolytischer Aktivität nachzuweisen war. Diese Feststellung läßt vermuten, daß zwischen den wasserlöslichen Substanzen und den hauptsächlich an Mikrosomen gebundenen hämolytischen Faktoren eine Potenzierung in der hämolytischen Wirkung erfolgt.

Wir haben auch mit Chloroform/Methanol Extrakte hergestellt. Bei den in Saccharoselösung emulgierten Extrakten von Hämoblastosen trat dabei in der 9.Stunde eine signifikant stärkere HA ($p < 0,02$) auf, als bei den entsprechenden der Normalfälle. Das wäre möglich, wenn die Milzhomogenate von pathologischen Milzen hämolytische Faktoren enthalten, würden, die andere chemische Eigenschaften, vor allem bessere Wasserlöslichkeit, besitzen oder daß Milzhomogenate von pathologischen Milzen gleichzeitig Inhibitoren aufweisen, die nicht mitextrahiert werden können. Die erste Annahme erscheint uns wahrscheinlicher, nachdem die Milzhomogenate von Hämoblastosen, wie schon erwähnt, eine stärkere und schnellere Hämolyse aufweisen.

Schließlich überprüften wir noch, ob auch bei anderen Geweben eine HA auftritt. Dies war ebenfalls der Fall. Es ist trotzdem fraglich, a) in wieweit die HA der anderen Gewebe eine Rolle spielt, da das in diesen Geweben zirkulierende Blut meist keine längere Verweildauer besitzt, und b) in wieweit die histologische Beschaffenheit für das Auftreten einer

Hämolyse geeignet ist. Ob die Leber, z.B. bei einer Milzexstirpation oder bei Ausschaltung der Milz tatsächlich eine der Funktionen übernehmen kann, ist zu diskutieren und auf Grund unserer Untersuchungen als möglich zu betrachten.

N o r m a l f ä l l e

Fall Alter (Jhr) Geschlecht	Diagnose	Makroskopie der Milz	Milzgewicht (g)
1. U.A. 58 ♀	Uterus-Ca	Oberfläche glatt und glänzend. Parenchym rot. Konsistenz gering aufgelockert. Von der Schnittfläche nur wenig Pulpa abstreifbar. Follikel- und Trabekelsystem nicht sichtbar. Stauung.	270
2. T.E. 73 ♀	Adenopapilläres Ca des corpus uteri	Oberfläche glatt und glänzend. Parenchym rot. Vermehrung der Follikelstruktur. Keine Pulpa von der Schnittfläche abstreifbar.	150
3. L.G. 21 ♀	Infundibulom	Derbe gespannte Kapsel. Schnittfläche graurot. Follikel- und Trabekelsystem gut sichtbar. Keine Pulpa abstreifbar.	110
4. B.F. 56 ♂	Komb. Aortenvitium	Parenchym blaurot. Konsistenz normal. Follikelstruktur deutlich sichtbar. Abfließen mäßiger Mengen Blut. Mäßig Pulpa abstreifbar.	640
5. B.A. 59 ♀	Chron. Pyelonephritis	Graurote Auflockerung der Milz. Stauung	260
6. D.H. 46 ♂	Hypernephrom und Lungenmetastasen	Parenchym blaurot. Konsistenz fest. Auf der Schnittfläche weißliche Netzzeichnung angedeutet, zuweilen weißliche Herde. Gering Pulpa abstreifbar.	150
7. O.A. 39 ♀	Scirrhöses Magen-Ca und Ovarmetastasen	Weiche Konsistenz. Kapsel gerunzelt. Schnittfläche dunkelrot. Pulpa mäßig abstreifbar. Trabekelzeichnung normal.	140

Normalfälle

Fall Alter (Jhr) Geschlecht	Diagnose	Makroskopie der Milz	Milzgewicht (g)
8. B.F. 6 ♂	Fallotsche Tetralogie	Leichte Vergrößerung bei vermehrter Konsistenz. Schnittfläche blaurot. Follikel gut erkennbar.	17o
9. S.H. 56 ♂	Intracerebrales Hämatom	Organ vergrößert, normal geformt. Konsistenz prall elastisch. Schnittfläche blaurot. Reichlich Pulpa abstreifbar.	22o
1o. S.J. 62 ♀	Verbrennungen II. u. III. Grades	Leicht vergrößertes Organ. Etwa normale Konsistenz. Am margo crenatus einige weißliche stecknadelkopfgroße Stippchen. Schnittfläche graurot. Reichlich Pulpa abstreifbar.	2oo
11. M.J. 57 ♂	Akutes Herz-Kreislaufversagen	Kleines Organ mit derber Konsistenz. Kaum Pulpa abstreifbar.	8o
12. K.A. 48 ♀	Tumor der Medulla oblongata	Kleines Organ, mäßig konsistenzvermehrt, blaurote Schnittfläche. Kaum Pulpa abstreifbar.	11o
13. D.A. 61 ♂	Herzwandruptur	Leicht vergrößertes Organ, normal geformt, Konsistenz leicht vermindert. Wenig Pulpa abstreifbar.	22o
14. K.K. 14 ♂	Ventrikelseptumdefekt + Aortenklappeninsuffizienz	o.B.	9o
15. S.E. 66 ♂	Leberzirrhose	Chron. Stauung mit Fibroadenie, akute Splenitis	48o
16. K.F. 57 ♀	Ovarialneoplasma	Verkleinertes Organ, chron. Stauung	7o
17. B.F. 6o ♀	Corpus-Ca	Chron. Stauung Chron. Splenitis	12o

N o r m a l f ä l l e

Fall Alter (Jhr) Geschlecht	Diagnose	Makroskopie der Milz	Milzgewicht (g)
18. L.J. 67 o	Leberzirrhose	Akute Stauung Splenitis	790
19. H.H. 50 o	Rechtsdekom-pensation	Chron. Stauung, Siderose	360
20. S.T. 60 o	Primäres Leber-Ca	Konsistenz normal, Schnittfläche dunkelrot, akute Stauung, chron. Splenitis, fortgeschrittene Autolyse	200
21. G.J. 48 o	Arterio-sklerose	Geringe chron. Stauung Normale Konsistenz	130
22. K.E. 55 o	Keilbein-meningeom, op.Mamma-Ca	Teigige Konsistenz Blaurote Schnittfläche	200
23. E.F. 57 o	Schädelbasis-sarkom	Glatte Oberfläche Konsistenz leicht vermehrt Blauschwarze Schnittfläche	170
24. H.E. 58 o	Uterus-Ca	Verminderte Konsistenz Rot-braune Schnittfläche	280

Fall	Diagnose	Histologie - Milz - Makroskopie		Milzgewicht (g)
1.	Akute Lymphadenose	Mehrere anämische Infarkte mit hämorrhag. Randzone; diffuses lymphatisches Zellbild und Hyperämie	Konsistenz weich. Kapsel weißlich. Am vorderen oberen Pol Kapselinfiltrate von 1 cm Dicke. Schnittfläche dunkelbraun. Pulpa spärlich abstreifbar. Mehrere keilförmige Bezike von gelblich-weißer Farbe und fester Konsistenz. Auf der Oberfläche entsprechende trichterförmige Einziehung.	282o
2.	Chron. Myelose	Akute Stauung. Diffuse myeloide Granulozyteninfiltrate der Sinusoide. Zahlreiche unreife Megakaryozyten.	Konsistenz derb. Oberfläche graurot mit fleckig-gelblicher Zeichnung. Auf der Schnittfläche diffuse flekkig-gelblich-weiß-graurote Zeichnung mit einzelnen stark gelb angefärbten gut abgrenzbaren Herden bis zu 5 mm Durchmesser. Milzstruktur nicht mehr erkennbar. Leberähnliches Gewebe.	327o
3.	Polymorphzellige Lymphadenose	Diffuse Infiltration durch polymorphzellige unreife Lymphozyten und Lymphoblasten.	Konsistenz vermehrt, hochgradig vergrößertes Organ.	141o

Fall	Diagnose	Histologie - Milz - Makroskopie		Milzgewicht (g)
4.	Akute Myelose	Völliger Verlust der Milzarchitektur mit diffuser Infiltration durch unreife Zellen der Granulopoese. Mäßige Hämosiderinspeicherung in den Histiozyten. Diagnose: Ausgedehnte Infiltration bei Paramyeloblastenleukämie.	Glatte Oberfläche von grau blauer Farbe. Am oberen Pol ein dunkelroter 3 x 5 cm großer Bezirk etwas unter der Oberfläche mit derber Konsistenz. Homogene graue Schnittfläche. Konsistenz deutlich vermehrt.	370
5.	Akute Myelose	Verwaschene Milzstruktur mit ausgeprägter Hyperämie der roten Pulpa. Ausgeprägte Atrophie des lymphat. Gewebes. Diffuse Durchsetzung des Parenchyms mit unreifen Zellen der Leukopoese. Starke Hämosiderinspeicherung in den Histiocyten und im perivasculären Bindegewebe Diagnose: Infiltrate bei unreifzelliger Myelose. Ausgeprägte Hämosiderose.	Glatte dunkelrote Oberfläche. Konsistenz weich. Reichlich Pulpa von der Schnittfläche abstreifbar. Follikelzeichnung verstrichen.	500
6.	Lymphoreticulosarkom	Vergrößerte unscharf abgegrenzte Follikel. Akute Stauung. Entzündliche Reaktion.	Kapsel gespannt. Schnittfläche graurot. Follikel- und Trabekelsystem gut sichtbar. Von der Schnittfläche gering Flüssigkeit abstreifbar.	250

Fall	Diagnose	Histologie - Milz - Makroskopie		Milzgewicht (g)
7.	Chron. Myelose	Ausgeprägte diffuse Wucherung von reifen und unreifen Zellen der Granulopoese mit großen hyperchromatischen Kernen, mehreren Nucleolen und blaß rosa granuliertem Cytoplasmasaum in der Lichtung der Sinussoide, die von diesen Zellen prall ausgefüllt sind. Starke Hämosiderin ablagerung, vorwiegend im Trabekelsystem. Stellenweise ausgedehnte Infarkte mit hämorrhagischer Randzone.	Vermehrte Konsistenz. Oberfläche mit mehreren weißgelben, rundlichen, teils eingeschmolzenen Herden bis Walnußgröße. Schnittfläche graurot mit den gleichen Herden. Pulpa nicht abstreifbar. Follikel verschwunden.	760
8.	Lymphogranulomatose	Unauffällig weiße Pulpa und hochgradige Blutfülle der roten mit Ausbildung von Blutseen. Diagnose: Stauung	Kapselverdickung. Schnittfläche mit verwaschener tiefroter Struktur. Wenig Pulpa abstreifbar.	180
9.	Akute Myelose	Völliger Verlust der Organstruktur ohne Nachweis von Follikeln und Zentralarterien. Diffuse Durchsetzung der roten Pulpa mit Hämocytoblasten sowie Myeloblasten mit deutlicher Granulierung und einzelnen Granulozyten. Deutliche Reticulinfaservermehrung	Am margo crenatus tiefe Furchen. Schnittfläche graurot. Keine Pulpa abstreifbar. Konsistenz schlaff.	3300

Fall	Diagnose	Histologie - Milz - Makroskopie		Milzgewicht (g)
10.	Akute Lymphadenose	Normale Milzstruktur weitgehend aufgehoben. Das Gewebe besteht vorwiegend aus Rundzellen und wenigen Reticulumzellen. Die Rundzellen sind dicht gelagert, vorwiegend cytoplasmaarm, lymphatisch; die hyperchromen Kerne enthalten bisweilen 1 - 3 deutliche Nucleolen. Einzelne Blutungsherde im Parenchym. Hochgradige Verdickung und Hyalinisierung der Kapsel. Die Serosa enthält lymphatische Infiltrate	Konsistenz schlaff. Kapsel straff mit einigen flächenhaften weißlichen Verwachsungen mit dem Peritoneum. Schnittfläche blaß graurot. Mäßig Pulpa abstreifbar.	48o
11.	Lymphogranulomatose	Völliger Verlust der regelmäßigen Milzarchitektur ohne erkennbare Milzfollikel. Diffuse Infiltration durch typ. Lymphogranulomgewebe mit zahlreichen mehrkernigen Hodgkinzellen und herdförmigen Nekrosen und Blutungen.	Zahlreiche Granulome bis zu 5 mm Durchmesser. Älterer keilförmiger Milzinfarkt mit fibrinöser Perisplenitis.	133o

Fall	Diagnose	Histologie - Milz -	Makroskopie	Milzgewicht (g)
12.	Lympho-sarkom	Erhebliche Hypoplasie der Milzfollikel. In der roten Pulpa Vermehrung der Reticulum- und Kollagenfasern. Mäßige Verdickung der Kapsel. Gelegentlich in den Maschen des Reticulumfasernetzes Gruppen von unreifen atypischen Lymphozyten. Diagnose: Beginnende Sarkominfiltration. Geringe Fibrose	Konsistenz fest, Schnittfläche dunkelrot.	130
13.	Akute Myelose	Fibrose und Siderose der roten Pulpa. Herdförmige und diffuse Infiltration undifferenzierter Blasten. Daneben stellenweise auch Vorstufen der Erythropoese entsprechend einer extramedullären Hämatopoese.	Unveränderte Kapsel. Elastische Konsistenz. Schnittfläche glatt und hellrot. Keine Pulpa abstreifbar	300
14.	Chron. Myelose	Milzstruktur aufgehoben. Diffuse Infiltration durch myeloische Zellen. Nekroseherde mit hyperämischer Randzone und eisenbeladenen Makrophagen. Diagnose: Myel. Infiltr. Ält. Infarkt	Stark vergrößertes Organ. Feste Konsistenz. Kapsel teilweise mit Peritoneum verbacken. Parenchym blaurot mit weißlichen teils eingezogenen härteren Bezirken. Diese sind teils nekrotisch. Keine Pulpa abstreifbar	2460

Fall	Diagnose	Histologie - Milz - Makroskopie		Milzgewicht (g)
15.	Chron. Myelose	Normale Milzstruktur aufgehoben. Diffuse Infiltration der weißen Pulpa durch myeloische Zellen. Starke Eisenablagerung in den Gefäßwänden und Trabekeln. Zahlreiche eisenbeladene Makrophagen. Diagnose: Myeloische Infiltration. Siderose.	Verdickte Kapsel. Schnittfläche rot. Pulpa abstreifbar. Verminderte Trabekel- und stark vermehrte Follikelzeichnung. Konsistenz fest.	52o
16.	Chron. Myelose	Verwaschene Organstruktur mit hypoplastischen Follikeln. Hyperämie der Sinus mit diffuser Durchsetzung von unreifen Zellen der myeloischen Reihe. Erhebliche Hämosiderinablagerung. Diagnose: Chron. Myelose Transfusionssiderose.	Vergrößertes Organ. Konsistenz leicht vermehrt. Oberfläche dunkel blaugrau. Kapsel verdickt. Follikelzeichnung vermindert. Gering vermehrt Pulpa abstreifbar.	21o
17.	Histiocytäre Reticulose	Akute Stauung mit ausgedehnten Blutungen und Einschmelzungen des Gewebes entsprechend einem Infarkt.	Derbe lederähnliche Konsistenz. Schnittfläche braunrot mit zahlreichen weißgrauen Bezirken bis zu Taubeneigröße vor allem in der Peripherie. Keine Pulpa abstreifbar.	56o

Fall	Diagnose	Histologie - Milz - Makroskopie	Milzgewicht (g)
18.	Purpura Schönlein-Henoch Kryoglobulinämie	Chron. Stauung Chron. Splenitis Derbe Konsistenz, Schnittfläche dunkelrotblau.	360

Fall Alter (Jhr) Geschlecht	Diagnose	Hb (g%)	Ery (Mill)	Leu	Thrombo	Therapie
1. G.A. 58 ♂	Akute Lymph-adenose	9,5	2,95	722 400	21 600	Decortin, Endoxan, Ery-konzentrate, Gammatron-Behandlung: Milzbestrahlung
2. S.A. 52 ♂	Chron. Myelose	8,8	3,2	154 800	95 000	Transfusionen, Myleran, Corticoide
3. B.A. 19 ♀	Polymorph-zellige Lymph-adenose	10,0	3,21	45 500	4 000	Asparaginase, Purinethol, Dannoblastin, Vincristin, Methotrexat, Urbason, Thrombozytenkonzentrate
4. S.M. 34 ♀	Akute Myelose	11,0	3,7	86 800	25 000	Purinethol, Prednisolon
5. B.J. 43 ♂	Akute Myelose	14,3	4,45	43 800	12 000	Purinethol, Methrodrexat, Corticosteroide, Cytosin-Arabinosid, Dannoblastin, Asparaginase
6. K.D. 24 ♂	Lympho-reticulo-sarkom	8,2	3,04	2 000	379 000	Proresid, Fluorcuracil, Velbe, Bestrahlung
7. W.F. 58 ♂	Chron. Myelose	11,0	3,24	62 000	2 000	Transfusionen, Myleran
8. S.H. 32 ♂	Lympho-granulo-matose	11,7	---	11 300	---	Bestrahlung, Decortin

Fall Alter (Jhr) Geschlecht	Diagnose	Hb (g%)	Ery (Mill)	Leu	Thrombo	Therapie
9. E.F. 25 ♂	Akute Myelose	8,o	3,o3	219 6oo	4 ooo	Purinethol, Corticoide, Transfusionen, Infusionen, Urbason
1o.S.H. 84 ♂	Akute Lymph-adenose	7,8	2,9	48o ooo	5 ooo	-----
11.I.L.R. 37 ♂	Lympho-granulo-matose	1o,8	3,14	9 89o	15 ooo	Endoxan, Velbe, Decortin Steroide, Transfusionen
12.S.U. 31 ♂	Lympho-sarkom	1o,2	3,25	8 8oo	222 ooo	Prednisolon, Endoxan, Bestrahlung
13.M.W. 47 ♂	Akute Myelose	11,o	3,3	7oo	1 2oo	Myleran, Transfusionen, Asparaginase
14.L.M. 56 ♀	Chron. Myelose	1o,2	3,68	18 4oo	19 ooo	Decortin, Myleran Transfusionen
15.B.J. 8o ♂	Chron. Myelose	1o,9	3,36	162 ooo	32 ooo	Myleran, Transfusionen Decortin H, Cytosin-Arabinosid, Urbason
16.V.L. 69 ♂	Chron. Myelose	7,3	2,25	3 28o	2 ooo	Myleran, Cytosin-Arabinosid, Transfusionen, Urbason

Fall	Alter (Jhr) Geschlecht	Diagnose	Hb (g%)	Ery (Mill)	Leu	Thrombo	Therapie
17.	M.A. 69 ♀	Histio-cytäre Reticulose	11,5	3,49	1 000	160 000	Endoxan, Transfusionen
18.	K.J. 51 ♀	Purpura Schönlein--Henoch, Kryoglobu-linämie	9,1	3,02	10 600	129 000	Imuran, Imural, Transfusionen

Fall Alter ♂/♀	Beginn der Erkrankung Gest. +	Klin. Diagnose	Todesursache	Grundleiden	Path.-anat. Diagnose
1. 58 ♂	Sept. 67 Sept. 68	Akute Lymphadenose	Herzversagen	Akute Lymphadenose mit hochgradiger Hepatosplenomegalie Stenosierende Coronarstenose Herzdilatation	Akute Lymphadenose mit Übergang in Lymphosarkom Generalisierte Lymphknotenvergrößerung und isolierte Lymphknotenschwellung Hepatosplenomegalie
2. 52 ♂	1964 Nov. 68	Chron. Myelose	Massive Gastrointestinalblutung	Chron. Myelose	Chron. Myelose Hämorrhagische Diathese Hepatosplenomegalie
3. 19 ♀	März 69 Sept.69	Polymorphzell. Lymphadenose	Rechtsherzversagen bei Bronchopneumonie	unreifzellige Lymphadenose	unreifzellige Lymphadenose Hämorrhagische Diathese
4. 34 ♀	Dez.67 Aug.68	Akute Myelose	Stammhirnblutung	Akute Myelose Hämorrhagische Diathese	Akute Myelose Hämorrhagische Diathese Hepatosplenomegalie Allgemeine Anämie Stauung der Organe

Fall Alter ♂/♀	Beginn der Erkrankung Gest. +	Klin. Diagnose	Todesursache	Grundleiden	Path.-anat. Diagnose
5.. 43 ♂	März 67 Dez. 68	Akute Myelose	Herzversagen	Akute Myelose	Akute Myelose Allgemeine Anämie Splenomegalie Hochgradige Hämosiderose der Leber und Milz
6. 24 ♂	Jan. 68 Juni 68	Lymphoreticulosarkom des Epipharynx Zunehmende Infiltration und Recidiv im Bereich des Septums und der Orbita	Versagen der bulbären Regulation Herz-Kreislaufversagen Hochgradige Kachexie	Reticulozellsarkom mit vorwieg. Befall des Magens, des Retropharyngealraumes und der Hirnbasis. Tuberculöser Primärkomplex der rechten Lunge. Hochgradige Kachexie.	Reticulumzellsarkom Lymphosarkom des Magens Tuberkulöser Primärkomplex: Lunge Stauung der Organe des großen Kreislaufs
7. 58 ♂	Mai 67 März 68	Chron. Myelose Hämorrhagische Diathese Soor Pneumonie Harnwegsinfekt. Kachexie	Pseudolobuläre Pneumonie	Chron. Myelose mit ausgedehnter Knochenmarksinfiltrat. Hepatosplen.meg. Supraclaviculäre Lymphknotenhyperplasie links Ausgedehnte Pseudolobuläre Pneumonie beiderseits Herdförmige Milz- und Niereninfarkte	Chronische Myelose Hämorrhagische Diathese Schleimhautnekrosen Hämosiderose der Leber, Milz, Pankreas, Schilddrüse, Nebennieren

Fall Alter ♂/♀	Beginn der Erkrankung Gest. +	Klin. Diagnose	Todesursache	Grundleiden	Path.-anat. Diagnose
8. 32 ♂	1968 Aug. 68	Lymphogranulomatose (Mediastinaltumor) Lungenfibrose Zustand nach Darmperforat. mit Peritonitis nach Übernähung	Herz-Kreislaufversagen bei massiver Lungeninfiltration und hyalinen Membranen Pulmonale Insuffizienz	Generalisierte Lymphogranulomatose Chron. rec. eitrige Peritonitis Zustand nach Radiatio im Mediastinalbereich	Lymphogranulomatose Befall sämtlicher Lymphknotenregionen: Lungen, Trachea, linke Nebenniere, Epicard, Darmwand, Leber, Magen Hyalinose der Leber und Milzkapsel
9. 25 ♂	Sept. 67 März 68	Akute Myelose	Herz-Kreislaufversagen	Myeloische Leukämie mit akutem Paramyeloblastenschub. Hepatosplen.meg. Allg. Lymphknotenschwellung Hämorrhag. Diath. mit Blutungen vorwiegend im Intestinaltrakt Hochgradige Anämie Dilatation des re. und Hypertrophie des li. Herzventrikels	Myeloische Leukämie Hämorrhagische Diathese

Fall Alter ♂/♀	Beginn der Erkrankung Gest. +	Klin. Diagnose	Todesursache	Grundleiden	Path.-anat. Diagnose
1o. 84 ♂	März 68 März 68	Verdacht auf: Akute Lymphadenose Hämorrhag. Diathese mit Verdacht auf subdurales Hämatom und Massenblutung mit Ventrikeleinbruch rechts	Versagen der zentralen Regulation bei Massenblutung	Chron. Lymphadenose mit Vergrößerung der Lymphknoten bis auf Mannsfaustgröße Hepatosplen.meg Infiltrate in Niere und Darm Hämorrhag.Diath mit ausgedehnt. Subarachnoidalblutung u.Massenblutung mit Ventrikeleinbruch im re. Occipitallappen	Chronische Lymphadenose Hämorrhagische Diathese Abgelaufene Tbc Massenblutung des Gehirns
11. 37 ♂	März 68 Febr. 69	Lymphogranulomatose Leberkoma	Herzversagen mit Lungenödem	Generalsierte Lymphogranulomatose mit Befall der Milz, Leber, Wirbelkörper	Grauweise, teils verbackene Lymphknotenkonglomerate paraaortal, paratracheal, inguinal Diffuse Durchsetzung der Leber mit Granulomherden Hepatosplenomegalie Graugelbe Lymphogranulomherde im 3. und 2. LW und 4. und 3. BW

Fall Alter ♂/♀	Beginn der Erkrankung Gest. +	Klin. Diagnose	Todesursache	Grundleiden	Path.-anat. Diagnose
12. 31 ♂	Febr. 69	Lymphosarkom Lymphosarkomatose	Herzversagen	Lymphosarkomatose	Ausgedehnte Tumorkonglomerate mit zentraler Nekrose paravertebral Hochgradige Infiltration in: Magenwand, parapankreatisch mit Pankreasbeteiligung, Lymphknoten, Leber, Milz, Jejunum Ascites Ikterus Pleurasarkomatose
13. 47 ♂	Okt. 68 Juli 69	Akute Myelose	Nicht eindeutig! Evtl. im Zsmwirken der Kachexie und der Soormykose mit Soorpneumonie	Akute Myelose Hämorrhag.Diath. Candidiasis	Unreifzellige Myelose Infiltration diffus in: Milz, Hoden, Niere, WK, Sternum, Knochenmark Hämorrhagische Diathese Candidiasis Kachexie Allgemeine Anämie Hochgradige Verfettung der Leber

Fall Alter ♂/♀	Beginn der Erkrankung Gest. +	Klin. Diagnose	Todesursache	Grundleiden	Path.-anat. Diagnose
14. 56 ♀	1966 März 69	Chron. Myelose	Rechtsversagen bei Pneumonie	Reifzellige Myelose	Reifzellige Myelose Hochgradige Splenomegalie Anämie Infiltration in: Leber Lymphknoten, Lunge, Hypophysenkapsel Ältere und frische Milzinfarkte Akute Stauung der Organe des großen Kreislaufes
15. 80 ♂	1966 Juni 69	Chron. Myelose Pyelonephritis Urämie Bronchopneumon. Gastritis Gastrointestinale Blutung	Herzversagen bei intestinaler Blut.	Reifzellige Myelose mit akutem Blastenschub Hämosiderose Pyelonephritis bei Nephrolithiasis Erosive Gastritis	Chronische Myelose mit akutem Myeloblastenschub Infiltration in: Knochenmark, Lymphknoten, Leber, Milz Mittelgradige Hepatosplenomegalie Mehrere kleine ältere und frische Milzinfarkte Hyalinose der Milzkapsel Hochgradige Hämosiderose der parenchymatösen Organe Nephrolithiasis Erosive Gastritis

Fall Alter ♂/♀	Beginn der Erkrankung Gest. +	Klin. Diagnose	Todesursache	Grundleiden	Path.-anat. Diagnose
16. 69 ♂	Mai 67 Juli 69	Chron. Myelose Serumhepatitis	Gastro-intestinal-blutung	Chronische Myelose	Chronische Myelose Geringe Splenomegalie Chron. Stauung der Leber Mittelgradige Hämosiderose der Leber Stauungsnieren Hochgradige submucöse Nierenbeckenblutung Ikterus Lungenemphysem, -stauung, -ödem Hypertrophie und Dilatation der Herzventrikel Geringe Coronarsklerose
17. 69 ♀	Dez. 67 Juli 69	Histiocytäre Reticulose Soorinfektion der Mundhöhle, des Ösophagus und der Lunge	Rechtsherz-versagen bei ausgedehnter interstit. Pneumonie	Mittelzellige Reticulose	Mittelzellige Reticulose Splenomegalie mit multiplen Milzinfarkten Lobäre Pneumonie des re Mittel- und Unterlappen Lungenstauung, -ödem, -infarkt Herzinfarkt

Fall Alter o/o	Beginn der Erkrankung Gest. +	Klin. Diagnose	Todesursache	Grundleiden	Path.-anat. Diagnose
18. 51 o	1964 Aug.69	Purpura Schönlein-Henoch, Kryoglobulinämie	Herz-Kreislauf-versagen	P.S.H. Arteriosklerose Glomerulonephritis Kryoglobulinämie	P.S.H. Hämorrhagische Diathese

Zusammenfassung

1. Bei unseren Untersuchungen verglichen wir die HA normaler und pathologischer Milzhomogenate. Wir stellten fest, daß pathologische Fälle eine weitaus schnellere und stärkere HA aufwiesen als Normalfälle.
2. Diese Ergebnisse waren ziemlich genau reproduzierbar.
3. Bei den pathologischen Fällen ergab sich ab der 3. bis 6. Stunde eine geringere Freisetzung von Hämoglobin als bei den Normalfällen. Deshalb bestimmten wir die Totalhämolyse mit Saponin in einem Erythrozytenansatz, um sicherzugehen, daß wir nicht eine zu geringe Menge an Erythrozyten verwendet haben. Es zeigte sich, daß die Totalhämolyse von keinem Homogenat erreicht wurde.
4. Nach Ultrazentrifugierung bei 100 000 g über 30 Min. besaßen das Sediment und der Überstand eine HA ($HA_S > HA_U$). Nach nochmaliger Ultrazentrifugierung des Sediments unter denselben Bedingungen sank die HA des neuentstandenen Sediments und des Überstandes auf einen verhältnismäßig geringen Prozentsatz ab. Es ist deshalb anzunehmen, daß sich die hämolytischen Faktoren aus strukturgebundenen und nicht-gebundenen zusammensetzen, die sich eventuell potenzieren.
5. Die mittels Chloroform/Methanol hergestellten Extrakte zeigten in der 9. Stunde eine signifikant stärkere HA ($p < 0{,}02$) als die Normalfälle.

6. Andere Organe, z.B. Herz, Leber, Niere, Lunge, und Gewebe, z.B. Muskel- und Fettgewebe wiesen ebenfalls eine HA auf, wobei diese bei den Organen Leber und Niere am stärksten ausgeprägt war, bei der Lunge dagegen im Vergleich gering. In wieweit diese Tatsache wesentlich ist, wäre zu klären.

Literatur

1. ALLFREY, V. :
The Isolation of Subcellular Components.
BRACHET, I., MIRSKY, A.E. The Cell, Academic Press, New York, London (1959)

2. BERLIN, N.J., LAWRENCE, J.H., ELMINGER, P.J. :
Recent Advantages in the Knowledge of Total Red Cell Volume, Production and Destruction
Blood 12, 147 (1957)

3. BERLIN, R. :
Red Cell Survival Studies in Normal and Leukemic Subjects.
Acta Med. Scand., Suppl. 252 (1951)

4. BÖTTNER, H., SCHLEGEL, B. :
Lebensdauer übertragener gesunder Erythrozyten bei bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems.
Kli. Wo. 3o, 498 (1952)

5. BRABEC, V., BROUSIL, I., FRIEDMANN, B., SEBESTIK, V. :
Zur Frage der gesteigerten Hämolyse un der Pathogenese der Anämie beim bösartigen Lymphogranulom.
Fol. Haemat. 78, 17 (1962)

6. BRUNNER, H.E. :
Differentialdiagnose hämolytischer Erkrankungen mit Isotopenmethode. Schweiz. Med. Woschr. 95, 285 (1965)

7. CLINE, M.J., BERLIN, N.J. :
Anemia in Hodgkin's Disease. Cancer 16, 526 (1963)

8. CLINE, M.J., BERKIN, N.J. :
Patterns of Anemia in Chronic Myelocytic Leukemia.
Cancer 16, 624 (1963)

9. FRIEDMANN, B., BRABEC, V., BROUSIL, J., HERMANSKY, F., KONT, M., VOPATOVA :
Zur Frage der erhöhten Hämolyse bei Leukämien
Z. Ges. Inn. Med. 16, 12 (1961)

1o. Horn, I. :
Vergleichende Untersuchungen über die hämolytische Aktivität von Milzhomogenaten bei Hämoblastosen und Gesunden. Dissertation, München (1968)

11. HYMAN, G.A., GELLHORN, A., HARVEY, J.L. :
Studies on the Anemia of Disseminated Malignant Neoplastic Disease. II. Study of Lifespan of Erythrocytes. Blood 11, 618 (1956)

12. KLEIENSTEIBER, G., WOLF, F., WITTE, S. :
Ergebnisse der Radiochromierung von Erythrozyten bei klinisch nicht hämolytischen Anämien.
Radioisotope in der Hämatologie, 225 ff.,
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1963)

13. MATHIAS, A.P. :
Separation of Subcellular Particles. Brit. Med. Bull. 22, 146 (1966)

14. PRIBILLA, W., STECHER, G., KÜHN, W., OETTGEN, H.F. :
Untersuchungen über die Pathogenese der Anämie bei chronischen Leukämien. Med. Welt 29, 1530 (1965)

15. RADOCHOVA, D., et al. :
Die Lebensdauer mit Cr^{51} - markierten Erythrozyten bei Leukämien. Z. Ges. Inn. Med. 16, 210 (1961)

16. RICHTERICH, R. :
Klinische Chemie, Theorie und Praxis.
Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M.
S. 89 und 289 (1965)

17. ULTMAN, J.E. :
The Role of the Spleen in the Hemolytic Anemia of Cancer Patients. Cancer Research 18, 959 (1958)

18. WANG, Y., WESTERMAN, M.P., HEINLE, E.W. :
Spleenfunctionstudy with 1 - Mercury - 2 - Hydroxy-propane labeled with Hg 197. J.A.M.A. 194, 1254 (1965)

Danksagung

Für das Thema meiner Doktorarbeit und für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung nöchte ich Herrn Prof. Stich herzlich danken.
Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dr. Tsirimbas verpflichtet, der mir bei der Ausführung der Arbeit sehr behilflich war. Herrn Prof. Schauer vom Pathologischen Institut der Universität München danke ich für die freundliche Mithilfe bei der Beschaffung des Untersuchungsmaterials. Herrn Dr.Eulitz vom Institut für Hämatologie danke ich für die technische Hilfe bei der Herstellung der Homogenatfraktionen, Herrn Dr. Huhn für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen, Herrn Dr. Fateh von der I.Medizinischen Universitätsklinik für die Kartonelektrophorese und für die Dialyse und Herrn Dipl.-Phys. Ruppelt für die mathematischen Berechnungen. Frau Immel danke ich für die Mithilfe bei der Laborarbeit.

Lebenslauf

Ich wurde am 23.4.44 in Mährisch Ostrau als Sohn von Chefarzt Dr.med.Alfred Herzog und seiner Ehefrau Gertrud Herzog geboren. Im August 1945 wurden meine Eltern und ich nach Leipzig ausgesiedelt. Dort besuchte ich in den Jahren 1950-1955 die Volksschule. Juni 1955 übersiedelten wir legal nach Augsburg. Hier besuchte ich die Holbein-Oberrealschule vom 2.Dezember1955 bis zum 22.Juli 1964 und legte im Juni 1964 mein Abitur ab. Im Wintersemester 1964/65 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München und beendete es auch dort mit dem Staatsexamen im Juni 197o. Meine Famulatur absolvierte ich an der I. Medizinischen Universitätsklinik München und am Westkrankenhaus Augsburg.